

«Утверждаю»

Проректор Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Московский государственный  
университет имени М.В.Ломоносова»



*А.А.Федянин*  
А.А.Федянин  
24 XII 2023г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Гарибяна Ваче Кареновича на тему «Исследование региоселективности синтеза, алкилирования и H/D-обмена азолопиримидинов, содержащих узловой атом азота», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

**Актуальность работы.** Диссертационная работа В.К. Гарибяна «Исследование региоселективности синтеза, алкилирования и H/D-обмена азолопиримидинов, содержащих узловой атом азота» посвящена изучению синтеза и реакционной способности производных азолопиримидинов, содержащих мостиковый атом азота, и относится к одной из наиболее динамично развивающихся областей органической химии – химии гетероаренов. Объясняется это тем, что подобные соединения широко распространены в природе, входят в состав жизненно важных веществ, таких как нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК), аминокислоты, витамины и другие. Разработка подходов к синтезу азотсодержащих гетероциклических соединений различных типов имеет особую значимость, поскольку более половины лекарств, действующими веществами в которых являются низкомолекулярные соединения, относятся к N-гетероциклам. В связи с этим диссертационное исследование В.К. Гарибяна является актуальным.

**Целью данной работы** являлось изучение региоселективности синтеза конденсированных азолопиримидинов, содержащих мостиковый атом азота из соединений, имеющих несколько амбидентных химически активных реакционных центров, в их реакциях с аминоазолами, исследование реакций N-алкилирования и изотопного обмена в этих соединениях.

Диссертация В. Гарибяна, изложенная на 123 страницах компьютерного набора, имеет традиционную структуру и состоит из введения (стр. 4-7), обзора литературы, посвященного методам синтеза и биологической активности пиразоло[1,5-а]пиримидинов

(стр. 8-35), а также обсуждения собственных результатов автора, озаглавленного «Региоселективность синтеза, алкилирования и H/D-обмена азоло[1,5-*a*]пиримидинов» (стр. 36-82), экспериментальной части (стр. 83-106), выводов и списка цитированной литературы, включающего 151 первоисточник.

**Научная новизна.** Проведенное исследование можно разделить на три части: а) синтез конденсированных азолопиримидинов из этоксиметилиденпроизводных различных диэлектрофильных реагентов, т. е. веществ, имеющих несколько реакционных центров, в их реакциях с  $\alpha$ -аминоазолами, также способными потенциально реагировать по нескольким положениям; б) реакции N-алкилирования пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов и 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов; в) изучение реакций дейтерозамещения атомов водорода метильной и ацетильной групп в исследуемых системах.

В первой части исследований диссертантом было показано, что из возможных путей циклизации в этаноле реализуется направление, в котором первоначально взаимодействуют этоксиметилиденовый фрагмент электрофильного реагента с аминогруппой азола и последующим образованием пиримидинового кольца. При этом метильная, либо аминогруппа в образующемся азолопиримидине располагаются в положении 7, то есть в соседнем к мостиковому атому азота положении, что автором было доказано нетривиальным путем, а именно, изучением спектров ЯМР (методика NOESY) продуктов N-алкилирования полученных азолопиримидинов. Следует отметить, что корректность определения структуры представленным выше комбинированным методом (алкилирование плюс изучение спектров NOESY продуктов N-алкилирования), была подтверждена рентген-структурным исследованием полученного комплекса 6-ацетил-7-метил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина с хлоридом меди (II): PCA комплекса соответствовал расположению метильной группы в продукте циклизации в соседнем с узловым атомом азота положении пиримидинового кольца.

Раздел диссертации по N-алкилированию азоло[1,5-*a*]пиримидинов алкильодидами интересен также тем, что полученные результаты выявили важную закономерность: было показано, что в пиразолопиримидинах и триазолопиримидинах реакция протекает в разных направлениях, и, что важно – региоселективно: а именно, в пиразоло[1,5-*a*]пиримидинах атака направлена по атому азота N-4 пиримидинового кольца, тогда как алкилирование 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов идет по атому азота N-3 триазольного кольца.

Подтверждение универсальности методики определения строения бициклических веществ по спектрам ЯМР продуктов их алкилирования, было получено при изучении реакции 5,7-диметил-1,2,4-триазоло[4,5-*b*]пиридазина с метилйодидом. Результаты

исследования спектров продукта алкилирования показали, что диссертантом в этом случае была получена смесь двух соединений в соотношении 70 % к 30 %, с разным направлением атаки алкильной группы.

Возвращаясь к анализу результатов, полученных диссертантом при изучении циклообразования пиримидинового кольца, следует отметить и результат, зарегистрированный В. Гарибяном при синтезе неконденсированных, т. е. моноциклических пиримидинов. Диссертантом было доказано, что и в подобных системах в циклообразовании обязательно участвует этоксиметилиденный фрагмент реагента.

Несомненно, имеющими важное значение как с точки зрения **научной новизны**, так и возможного **практического применения** не только в синтетической химии, но и в фармации, биологии и медицине, являются результаты, полученные в диссертации В. Гарибяна при изучении закономерностей замещения атомов водорода метильных групп атомами дейтерия. Диссертант показал, что H/D-обмен атомов водорода метильных групп легко протекает в растворе  $CD_3ONa$  в дейтерометаноле ( $CD_3OD$ ). Спектральными методами автором доказано, что отмеченный изотопный обмен протекает региоселективно в метильных, а также ацетильных группах, расположенных в пиримидиновом кольце. Тем самым диссертантом предложена удобная и легко контролируемая методами  $^1H$  ЯМР спектроскопии методика региоселективного введения атомов дейтерия в метильные группы пиримидинового кольца азолопиримидинов, содержащих мостиковый атом азота. Эти результаты на примере ряда азоло[1,5-*a*]пиримидинов подтверждены и подкреплены кинетическими исследованиями в ампуле ЯМР. Автором отмечено, что протоны метильной группы, расположенной в пиримидиновом кольце, аномально легко подвергаются дейтерообмену, а процесс изотопного H/D обмена, как правило, протекает легче, чем у атомов водорода ацетильной группы в том же кольце.

Обнаружено и спектрально доказано, что при наличии в соединении кроме метильной, также сложноэфирной группы, наряду с изотопным обменом в алкильной группе, отмечается переэтерификация, с получением дейтерированного по сложноэфирной группе соединения. Автором изучена кинетика H/D обмена и переэтерификации. В результате исследования отмечено и спектрально подтверждено, что переэтерификация протекает значительно легче – уже в растворе дейтерометанола, то есть без добавления дейтерированного метилата натрия  $CD_3ONa$ .

Интересные закономерности были выявлены диссертантом при изучении дейтерообмена в некоторых неконденсированных пиримидинах. Он показал, что ароматические заместители (фенил, 3,5-диметилпиразолил), расположенные во втором

положении пиримидинового кольца, оказывают значительное ингибирующее влияние на активность H/D обмена атомов водорода метильных групп пиримидина. Показано, что повышение донорных свойств заместителя в положении 2 резко замедляет или даже блокирует дейтерообмен в других заместителях, расположенных в пиримидиновом кольце. Желательно было бы расширить круг исследованных моделей, что сделало бы более обоснованным сделанное автором важное заключение.

Логическим развитием исследований H/D обмена в азолопиримидинах являются работы В. Гарибяна по изучению подобного процесса в продуктах N-алкилирования азоло[1,5-*a*]пиримидинов. Им было обнаружено, что в замещенных производных йодидов 6-ацетил-7-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидиния, алкилированных по атому азота N-4 пиримидинового кольца, изотопный обмен атомов водорода C-метильной группы отмечается уже под действием дейтерометанола (CD<sub>3</sub>OD), то есть без добавления метилата натрия (CD<sub>3</sub>ONa). Однако, в солях 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидиния, алкилированных по атому азота триазольного кольца, изотопный обмен под действием дейтерометанола не наблюдался, на основании чего диссертантом сделан вывод о том, что удаление N-алкильной группы от метильной группы, занимающей положение 7, приводит к уменьшению влияния N-алкилирования на ожидаемый изотопный обмен.

Диссертантом предложены схемы изотопного обмена атомов водорода метильных групп, в которых он пытается объяснить различное действие CD<sub>3</sub>OD и раствора CD<sub>3</sub>ONa в дейтерометаноле, соответственно, на соли азолопиримидиния и неалкилированные по атому азота пиримидиновые системы.

К удачам диссертанта, несомненно, следует причислить и обнаружение интересной перегруппировки, зафиксированной при действии гидразин гидрата на производное 1,2,4-триазолопиримидина и приведшей к получению бис-триазолилпроизводного.

В работе В.К. Гарибяна широко и к месту использованы различные методики ЯМР спектроскопии, прежде всего NOESY, а также кинетические исследования, выполненные в процессе регистрации спектров ЯМР. В отдельных случаях при доказательстве строения синтезированных веществ применен рентгеноструктурный анализ и масс-спектрометрия, что полностью соответствует самым высоким требованиям, которые предъявляются к исследованиям, выполненным на современном уровне.

Касаясь отдельных разделов диссертации Гарибяна считаем необходимым отметить, что ее экспериментальная часть выполнена тщательно. Обращает на себя внимание умение диссертанта работать с малыми количествами веществ. Строение всех выделенных веществ подтверждено спектрально и не вызывает сомнений.

Обзор литературы, охватывающий работы последних лет по синтезу и биологической активности пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов информативен. Обзор охватывает работы последних лет и включает новейшую и достаточно полную информацию о различных группах, введенных в молекулы, синтезированных к настоящему времени, биоактивных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов. К сожалению, обзор написан повествовательно, в нем мало обобщений и собственного взгляда диссертанта на описанный материал.

Несомненно, что диссертационная работа В. Гарибяна является интересным и хорошо выполненным научным исследованием, расширяющим имеющиеся представления как о закономерностях, отмечаемых при формировании систем, содержащих узловой атом азота, так и о свойствах конденсированных пиримидинов и возможностях направленного введения алкильных групп, а также атомов дейтерия, в молекулы азоло[1,5-*a*]пиримидинов.

Диссертация и автореферат оформлены аккуратно и тщательно, они включают много спектров и диаграмм, облегчающих понимание и восприятие излагаемого материала и подтверждающих сделанные автором исследования выводы.

**Достоверность результатов и обоснованность выводов**, сделанных диссертантом, не вызывают сомнений. Опубликованные работы (8 статей) и автореферат диссертации правильно и полно отражают ее содержание. Отдельные разделы диссертации неоднократно докладывались на конференциях, включая международные.

В качестве замечаний считаем возможным отметить следующее:

1. Обзор диссертации по стилю написан повествовательно, в нем не всегда заметна собственная оценка и собственный взгляд диссертанта на описанный литературный материал.
2. Относительно пункта 4 выводов желательно было бы расширить число исследованных моделей, что сделало бы более обоснованным приведенное заключение.
3. Следовало бы глубже изучить обнаруженную и описанную в диссертации новую перегруппировку также реакциями с монозамещенными гидразинами.

В заключении считаем необходимым подчеркнуть, что приведенные замечания не принижают хорошего впечатления от работы Ваче Кареновича Гарибяна и скорее носят рекомендательный и дискуссионный характер. Высокий уровень всей работы и важность полученных результатов, несомненно, делают возможным предлагать пути дальнейшего развития и усовершенствования этих исследований. Разработка и детальное исследование автором легко реализуемой методики селективного изотопного обмена может быть в дальнейшем применена и другими исследователями для получения соединений,

содержащих изотопы дейтерия в алкильных группах азинов, а также при ее использовании для изучения метаболизма веществ в организме и исследования механизма реакций.

Учитывая объем и значимость проведенного исследования, список публикаций диссертанта считаем, что диссертационная работа по новизне, научной и практической значимости полностью отвечает требованиям, **предъявляемым к кандидатским диссертациям**, а ее автор – Ваче Каренович Гарибян заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв составлен доктором химических наук профессором В.И.Терениным и обсужден на заседании кафедры органической химии химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, протокол №/ от 18 декабря 2023 г. В обсуждении принимали участие д.х.н., проф. Н.В.Зык, д.х.н., проф. Н.В.Лукашев, д.х.н., в.н.с. Е.В.Бабаев, д.х.н., в.н.с. Ю.К.Гришин.

Заведующий кафедрой органической химии  
химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова,  
д.х.н., профессор



(В.Г.Ненайденко)

Почтовый адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр.3, ГСП-1, МГУ, химический факультет  
Телефон: 8(495)9392276

Электронная почта: [nenaidenko@org.chem.msu.ru](mailto:nenaidenko@org.chem.msu.ru)

Секретарь заседания, д.х.н., проф.



(Е.К.Белоглазкина)

Зам. декана Химического факультета  
МГУ имени М.В.Ломоносова  
по научной работе, д.х.н., доц.



(М.Э.Зверева)